

QUALIFICATION SYSTEM FOR ADJUSTING TEMPERATURE

Publication number: JP2001174462

Publication date: 2001-06-29

Inventor: SHAREEF NAZEER H; SUIDEMA JACK L

Applicant: BAYER AG

Classification:

- international: G01N31/22; B01L7/00; G01N33/543; G01N33/558;
G01N37/00; G01N31/22; B01L7/00; G01N33/543;
G01N33/558; G01N37/00; (IPC1-7): G01N31/22;
G01N33/543

- European: B01L7/00; G01N33/558

Application number: JP20000341249 20001109

Priority number(s): US19990440075 19991115

Also published as:

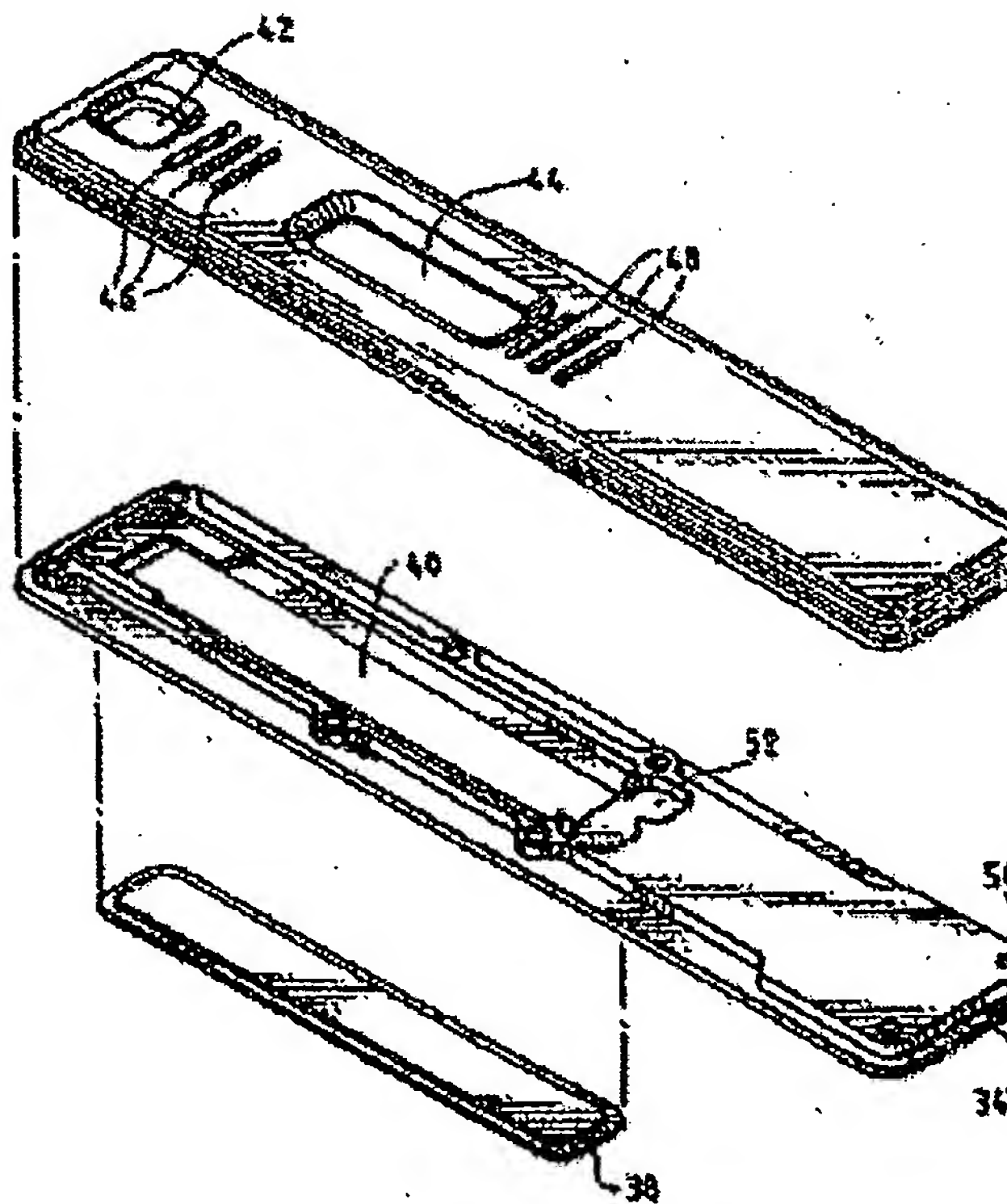
EP1102066 (A2)
US6338969 (B1)
EP1102066 (A3)
CA2323697 (A1)
EP1102066 (B1)

more >>

Report a data error he

Abstract of JP2001174462

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a check tool for setting the temperature of a test piece being arranged in a plastic cassette to an ambient temperature quickly. **SOLUTION:** In the dry-type check tool for measuring the concentration of an analysis target in a liquid sample, a test piece is arranged in a hollow casing that has upper and lower portions 34 for providing a hollow chamber suited for retaining the test piece when being engaged and is composed by a liquid sample non-permeability solid material, a path for observing a detection region from the outside of the casing in the casing while the chamber is in the fluid conduction relationship with the outside of the casing is provided, and a thermally conductive material that is in the thermal conduction relationship with the test piece of an absorption material is included.



(19)日本国特許庁 (JP) (12) 公 開 特 許 公 報 (A) (11)特許出願公開番号
特開2001-174462
(P2001-174462A)
(43)公開日 平成13年6月29日(2001.6.29)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト*(参考)
G 0 1 N 33/543	5 2 1	G 0 1 N 33/543	5 2 1
	5 2 5		5 2 5 C
// G 0 1 N 31/22	1 2 1	31/22	1 2 1 F

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 6 頁)

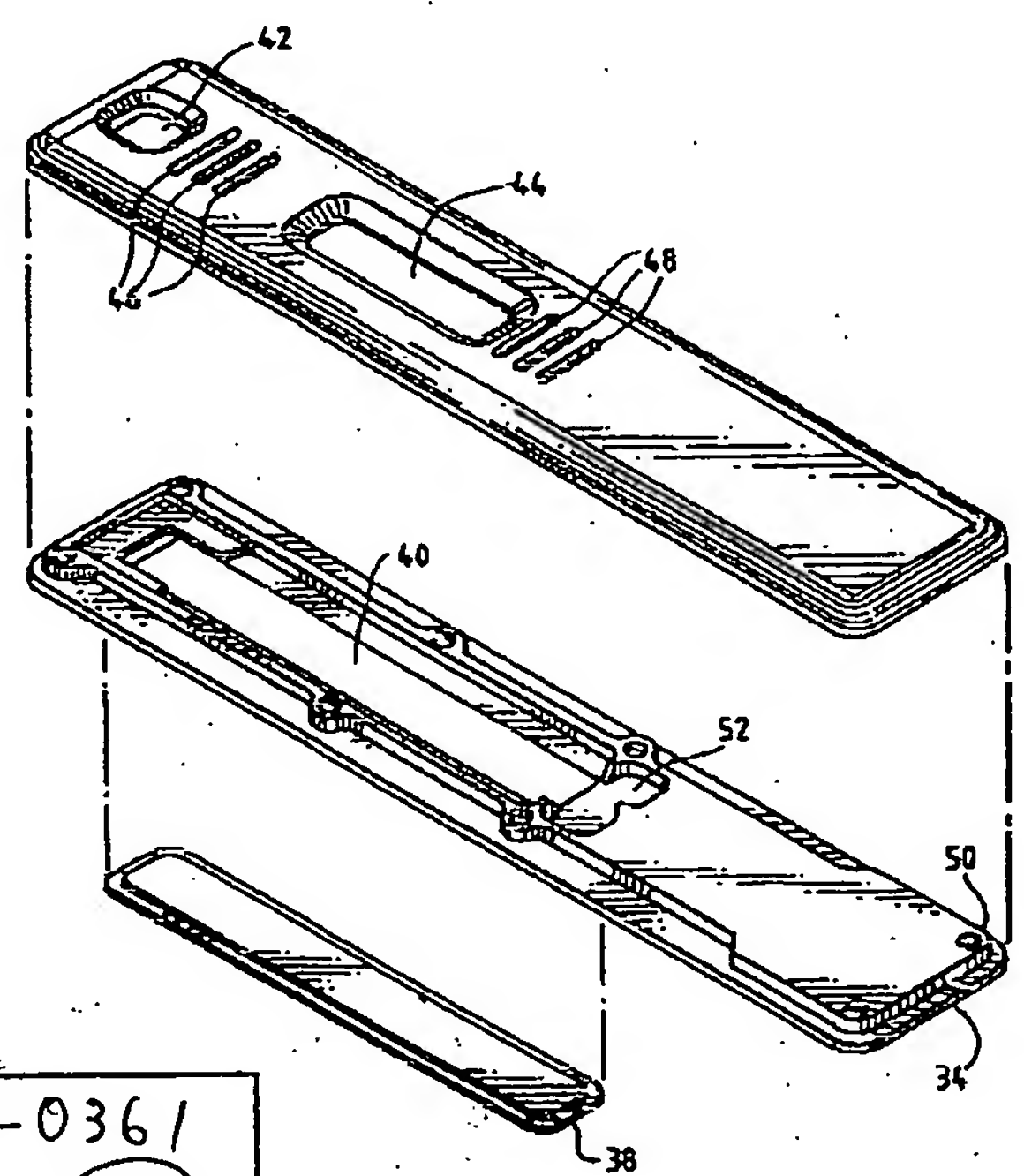
(21)出願番号	特願2000-341249(P2000-341249)	(71)出願人	39100/079 バイエルコーポレーション アメリカ合衆国、インディアナ州、46514、 エルクハート、マイルス・アベニュー 1884
(22)出願日	平成12年11月9日(2000.11.9)	(72)発明者	ナジー・エイチ・シャレーフ アメリカ合衆国、インディアナ州、46544、 ミシャワカ、ジャクソン・ロード 14617
(31)優先権主張番号	09/440075	(72)発明者	ジャック・エル・ゾイデマ アメリカ合衆国、インディアナ州、46514、 エルクハート、カウンティ-ロード・ 11・ノース 53713
(32)優先日	平成11年11月15日(1999.11.15)	(74)代理人	100078662 弁理士 津国 肇 (外2名)
(33)優先権主張国	米国 (US)		

(54)【発明の名称】 温度を調整するための検定試験系

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 プラスチックカセット内に配置された試験片の温度が短時間で周囲温度になる検定具。

【解決手段】 流体試料中の分析対象物の濃度を測定するための乾式検定具において、係合すると、該試験片を保持するのに適した中空のチャンバを提供する上部と下部34を有する、流体試料不浸透性固体材料で構成された中空のケーシングに該試験片を配置することを含み、該チャンバが該ケーシングの外部と流体導通関係にあり、該ケーシングが、該検出領域を該ケーシングの外から観察することができる経路を提供し、吸収性材料の試験片と熱導通関係にある熱伝導材料を含むことを特徴とする検定具。



FP04-0361
(JP)
08.6.24
ALLOWED

【特許請求の範囲】

【請求項1】 流体試料中の少なくとも1種の分析対象物の濃度を測定するための乾式検定具（ここで、該検定具は、検出可能な標識でマークされている、分析対象物に対する特異的結合相手を含む第一の領域と、該標識結合相手のための別個の検出領域とを有する、試験流体が貫流することができる吸収性材料の試験片を含む）において、係合すると、該試験片を保持するのに適した中空のチャンバを提供する上部と下部を有する、流体試料不浸透性固体材料で構成された中空のケーシングに該試験片を配置することを含み、該チャンバが該ケーシングの外部と流体導通関係にあり、該ケーシングが、該検出領域を該ケーシングの外から観察することができる経路を提供し、吸収性材料の試験片と熱導通関係にある熱伝導材料を含むことを特徴とする検定具。

【請求項2】 該熱伝導材料が、吸収性材料の試験片の真下にそれと物理的に接して位置する、請求項1記載の検定具。

【請求項3】 該ケーシングがプラスチック製である、請求項1記載の検定具。

【請求項4】 該熱伝導材料が、吸収性材料の試験片の面積に近似する面積を有するバー形の金属である、請求項1記載の検定具。

【請求項5】 該金属がアルミニウムである、請求項4記載の検定具。

【請求項6】 該金属バーが厚さ約1.2mmである、請求項4記載の検定具。

【請求項7】 該吸収性試験片が吸水性材料でできている、請求項1記載の検定具。

【請求項8】 該試験片が、試薬を含まない流体試料適用区域と、該区域よりも下流にあり、それと流体導通関係にある試薬含有領域とを有する、請求項1記載の検定具。

【請求項9】 該プラスチックが、耐衝撃性ポリスチレン、ABS又はスチレンである、請求項3記載の検定具。

【請求項10】 流体試料を請求項1記載の試験片の第一の領域に適用することと、該試験片の検出領域における変化を経路を通して観察することを含む、流体試料中の分析対象物を測定する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【従来の技術】免疫クロマトグラフィー試験片フォーマットは、目視検出方式を使用する定性的及び半定量的検定にとってますます一般的になった。このタイプの検定は、検出すべき分析対象物を含有する疑いのある液体試料を免疫クロマトグラフィー試験片の適用区域に適用することを伴う。試験片は、吸収性材料のマトリックスで構成されており、このマトリックスの中を、試験流体及び分析対象物を検出するための試薬が、毛管作用によ

り、試験片の適用区域から、検出可能な信号又はその不在が分析対象物の有無を明らかにする捕捉区域まで流れることができる。通常、試験片は、検出すべき分析対象物を、検出可能な標識を有するその特異的結合相手と免疫特異的に結合させるための手段を含む。一つのそのような様式では、試験片は、試料適用区域よりも下流の区域に位置する、分析対象物に対する酵素標識された移動性の結合相手を含む。試料中に分析対象物が存在するならば、その標識された結合相手と結合して複合体を形成し、その複合体が試験片に沿って流れて、酵素の存在で色応答を発することができる、酵素標識のための基質を含有する検出区域に達する。試験片は、試料中に分析対象物が存在しないために分析対象物と結合しない標識された結合相手を捕捉し、それにより、検出区域に到達させないように、分析対象物が固定化されている区域を含むことができる。この技術には種々の変形があり、それらはすべて、試料中の分析対象物の存在又は不在が、検出区域中の標識された結合相手の検出又はその欠如によって決定される、何らかの競合特異的結合系を含む。

【0002】遊離状態の標識された結合相手を検出する、上記免疫測定検定に代わるものは、捕捉区域が、標識抗体が特異性を示すエピトープとは異なる、分析対象物のエピトープに対する固定化された抗体を含有する、いわゆるサンドイッチフォーマットである。このフォーマットでは、固定化された結合相手と標識された特異的結合相手との間に分析対象物を挟んだサンドイッチが形成され、したがって、これは、結合した、標識された特異的結合相手を検出する免疫測定検定である。

【0003】免疫クロマトグラフィーの様式のすべてが、分析対象物検出の信号を発するのに、酵素標識された結合相手／酵素基質に頼るわけではない。米国特許第4,806,311号明細書には、分析対象物と、そのための固定化された結合相手との特異的結合検定測定のための、試薬区域から移動してくる標識された試薬を受け取るための捕捉区域を有するマルチゾーン試験具が開示されている。捕捉区域は、標識された試薬のための固定化形態の結合物質を含む。標識された試薬は、検出されるために別の物質との化学反応を要しないよう、検出可能な物理的性質を有する化学基を有している。そのような基の例は、発蛍光体種、発リン光体分子、放射性同位体及び電気活性基である。

【0004】米国特許第4,703,017号明細書は、受容体のための可視性の粒状標識の使用を記載している。種々の粒状標識、たとえば金ゾル粒子及び可視性染料含有リボソームが挙げられている。WO96/34271には、流体試料中の標的分析対象物及びクレアチニンを測定するための試験具であって、クレアチニン検出のための検定試験片と、標的分析対象物検出のための第二の検定試験片とを有する試験具が開示されている。クレアチニン濃度は、比色定量法によって、又は標識さ

れたクレアチニン結合相手の特異的捕捉によって測定することができる。標的分析対象物の濃度は、試料のクレアチニン濃度に基づいて修正され、この修正は、手動で実施することもできるし、適切にプログラムされた反射解析装置によって実施することもできる。

【0005】免疫クロマトグラフィー試験片フォーマットは、種々の分析対象物（抗原であろうと抗体であろうと）の測定のために活用可能な系を提供するが、分析対象物によっては、正確な定量的結果が求められる場合に、よくても半定量的な結果しか出せないという限界を抱えている。免疫クロマトグラフィー試験片を使用する分析で制御しなければならない一つの変数は温度制御である。すべての免疫化学反応は、同時に二つの温度依存性の反対反応を特徴とするため、温度は重要な変数である。これらは、抗原及びその抗体からの免疫複合体の形成ならびにその免疫複合体の解離による遊離抗原及び抗体の出現である。温度を上げると反応速度が増し、免疫クロマトグラフィー試験片フォーマットは普通、それに伴う短い検定時間のために非平衡条件下で計測されるため、温度制御は、実験室内及び実験室間の両方で、一貫した反応速度を保証し、それにより、より再現性の高い検定量を提供するためにきわめて重要である。現在、温度は制御されない。通常、免疫クロマトグラフィー試験片は、20～30℃の範囲であることができる周囲温度で実施される。温度が10℃上昇するごとに反応速度が2倍になるという経験則を使用すると、温度制御が、免疫化学反応を制御し、それにより、より再現性の高い結果を導くことは明らかである。

【0006】温度を制御するための種々の手段が分析装置とともに利用可能である。米国特許第5, 221, 448号明細書には、空冷カートリッジ中に毛管を含む電気泳動計器が開示されている。カートリッジはまた、光学検出装置の一部である球形レンズを支持している。カートリッジは、試料及び緩衝液リザーバを含むマニホールド中に収まる。電気泳動過程での毛管の電気抵抗の計測が毛管の温度を制御し、カートリッジの冷却又は加熱は、温度制御された空気を毛管上に循環させることによって達成される。

【0007】米国特許第5, 232, 667号明細書には、医療用診断装置又は他の電気化学的分析装置が収容される試料チャンバを含む使い捨てカートリッジのための温度制御系が開示されている。使い捨てカートリッジは、それ自体の加熱要素をセンサチップ上に含むことができ、電気入／出力接続を含む端子にプラグインする。チップ外面は露出しており、計測セルのチップの外面温度を感知し、制御信号を発するリモート温度センサが従来の温度制御回路とともにセル温度のサーモスタット制御のための基礎として使用される。

【0008】米国特許第4, 847, 470号明細書は、貯蔵されていた血液を毎分160mlまでの輸血速度

で生理的温度まで温めるための装置を開示し、平坦な金属カートリッジを含む。このカートリッジは、わずかに並行に離間し、周縁を封止されて1個以上の薄く幅が一定で厚さが均一なりボン状の導管（血液が入口から流入してカートリッジの反対側の出口まで流れる）を画定する1対の薄くほぼ長方形の平面部材によって形成される。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明は、流体試料中の少なくとも1種の分析対象物の濃度を測定するための乾式検定具である。検定具は、流体試料が貫流することができる吸収性材料の試験片を含み、この試験片は、検出可能な標識でマークされている、分析対象物に対する特異的結合相手を含む領域と、標識された結合相手のための別個の検出領域とを有している。本発明は、係合すると、ケーシングの外部と流体導通関係にある中空のチャンバを提供する上部と下部を有し、検出領域をケーシングの外から見ることを提供し、流体試料不浸透性固体材料で構成された中空のケーシングに試験片を配置する改良を含む。ケーシングは、吸収性材料の試験片と熱導通関係にある熱伝導材料を含む。

【0010】同じく本発明の範囲に含まれるものは、上記検定具を使用して免疫クロマトグラフィー検定を実施する方法である。

【0011】

【発明の実施の形態】図1を参照すると、ケーシング下部34は、熱伝導材料38をケーシング下部のウェル40に挿入したのち、ケーシング上部36と係合するように設計されている。熱伝導材料をケーシング下部のウェル40に挿入したのち、試験片（図示せず）をその上に敷設し、カセットの上部と下部とを係合させると一体型試験具が形成する。本発明における使用に適した試験片は、譲受人が同じであり、引用例として本明細書に含める同時係属出願第259, 353号明細書でより詳細に記載されている。ケーシング上部は、液体試料を適用するための適用口42と、検出区域を見ることができのぞき穴44とを有している。ケーシングの上部にあるスリット46及び48は、場合によって設けられ、通気目的に使用することができる。ケーシングの上部及び下部は、係合したとき中空のチャンバ40を形成するように製造されている。係合させる前に、熱伝導材料のバー38をウェルの中に配置し、試験片をこのバーの上に、それと熱導通関係にある状態に配置する。好ましくは、試験片とバーとは互いに物理的に接する。ケーシングは、ケーシングの上部と下部とが係合したとき、試験片の適用領域（標識された特異的結合剤を含有する第一の領域であってもよいし、試験片の別個の領域であってもよい）が試料適用口42と整合し、試験片の検出領域がのぞき穴44と整合するように設計されている。ケーシング下部は、ケーシングの上部と下部とを係合させたとき

ケーシング上部中のピン（図示せず）で固定されて、それらをぴったり合わせて保持する一連のソケット（50で示す）を備えることができる。試験片の下部の凹み52は、場合により、乾燥剤を保持するためにある。

【0012】試験片は、その中に含まれる分析対象物、標識された結合剤—分析対象物を運ぶ試験流体が毛管現象によって貫流することができるいかなるマトリックス材料から調製することもでき、マトリックス材料が成分の1種以上を吸収する（absorbing or imbibing）ことができる場合に当てはまるであろう1種以上の成分の優先的保持とは対照的に、液体の溶解又は分散した成分すべてが実質的に等しい速度かつ比較的弱められない流れでマトリックス中を運ばれる液流として米国特許第4,943,522号明細書に記載されている、非吸収性側流（non-bibulous lateral flow）を支持することができる材料であることができる。そのようなマトリックス材料の例は、Porex Technologies社の高密度又は超高分子量ポリエチレンシート材料である。クロマトグラフィー試験片を製造することができるマトリックスとして等しく適したものは、吸収性材料、たとえば紙、ニトロセルロース及びナイロンである。

【0013】種々の免疫クロマトグラフィー試験片フォーマットが本発明における使用に適している。試験片は通常、実施される特定の試験に対応する試薬で含浸された吸収性材料、たとえば紙又は膜でできた第一の領域、すなわち試薬パッドを有している。接着性の裏地をマトリックス材料のパッドに配置したのち、それを所望の長さ及び幅の試験片に切断してもよい。従来の免疫クロマトグラフィー試験具では、その後、試験片をケーシングのウェル40の中に配置して、試薬パッドが試料適用口42の下に位置するようにする。あるいはまた、試験片は、試薬を含まない適用区域を有し、試薬領域がその下流にあり、それと流体導通関係にあることもできる。特に適したフォーマットは、米国特許第4,446,232号明細書に開示されているものである。この明細書には、分析対象物として抗原の存在を判定するための試験具であって、固定化された分析対象物が設けられている検出領域と、検出される分析対象物に対して特異的な、酵素結合した抗体を含む第一の領域とを有するマトリックス材料の試験片を含む試験具が記載されている。試験流体が試験片に適用されると、試験片の第一の領域に位置する標識抗体は、液体試料とともに、固定化された分析対象物と、酵素標識のための基質とを含む検出区域に流れる。試験流体中に分析対象物があるならば、標識抗体はそれと反応し、固定化された分析対象物との反応には利用できなくなる。分析対象物が存在しないと、標識抗体は、反応することができず、それにより、酵素標識とそのための基質との相互作用によって比色的に反応する酵素標識された抗体を捕捉する。分析対象物は通常は抗原であるが、フォーマットは、分析対象物として抗体

の存在を検出するように設計することもできる。このフォーマットに代わるものは、標識抗体が分析対象物の一つのエピトープに対して特異的であり、検出区域中に、分析対象物の第二のエピトープに対して特異的である第二の抗体が固定化されて、その結果、流体試料中に分析対象物が存在するとき、検出区域中に、抗体—分析対象物—標識抗体のサンドイッチが形成するサンドイッチフォーマットである。酵素標識の使用に代わるものとして、系に使用される抗体を可視性の粒状標識、たとえば色付きラテックス又は金属ゾルで標識することもできる。物理的に検出可能ないかなる発信物質をも標識として使用することができる。

【0014】本発明は、試験片を所望のレベルに維持しやすくするため、熱伝導材料をカセットに含めることを伴う。先に論じたように、免疫クロマトグラフィー試験片の使用を伴う検定では、所定のレベルにおける温度の制御が望ましい。しかし、試験片がプラスチックカセットに配置される場合、プラスチックの熱伝導性はわずかでしかないため、試験片を周囲温度にするために長い定温放置期間が必要である。検定具の熱伝導性を増すため、免疫クロマトグラフィー試験片と熱導通関係にあり、試験片を周囲温度まで温めるか、冷却しやすくすることができる熱伝導材料が検定具に含められる。

【0015】熱伝導材料は、通常はプラスチック製である試験片のケーシングよりも熱伝導性であるいかなる材料であることもできる。通常、プラスチック、たとえば耐衝撃性ポリスチレン、ABS又はスチレンをプラスチック材料として使用することができる。金属、たとえば銅、金及び銀が熱伝導材料として好ましい。高熱伝導性金属のうち、アルミニウムが、その良好な熱伝導率及び低い費用のために好ましい。優れた熱的性質及び低い費用の合金を有効利用することもできる。本発明の好ましい実施態様が、カセット下部34のウェル40が、熱伝導材料、たとえばアルミニウムの棒材38を保持するように設計されている図面に示されている。効率的な熱伝導の目的を達成し、それにより、機能的要件を満たすいかなる形状をも使用することができるため、図示するバー以外の形状が可能である。唯一の要件は、試験片を所望の温度にし、検定中にその温度で維持することに貢献することができるよう、検定試験片と熱導通関係にあることである。通常、アルミニウムのバーを検定試験片と直接接触させて使用する。最適な熱伝導のためには、金属バーと検定試験片とを物理的に接触させることが好ましい。何らかの理由で接触が完全ではないならば、試験片と金属バーとの直接的な物理的接触が本質的でなく、試験片の周囲の空間が対流熱伝導によって加熱される。検定試験片の温度が制御されるという要件を満たすのに十分な金属の面積がカセットの中で熱伝導に利用可能である限り、バーのサイズは重要ではない。挿入されるバーが薄ければ薄いほど温度上昇が速やかに起こるた

め、金属バーは薄い、すなわち約1.2mmであることが好ましい。金属バーの面積が、検定具の熱伝導能力に影響するもう一つの要因である。面積が大きければ大きいほど、より多くの熱が試験片に伝導する。したがって、金属バーの面積は、カセットの形状に依存する。面積はまた、温度制御を必要とする試験片の長さに依存する。

【0016】操作する際、ピペットを使用して、通常は尿である流体試料を試料適用口42から試験片又は場合によっては試料適用パッドの第一の領域に移す。流体試料は、試験片の第一の区域の中を流れると、標識抗体と接触し、この抗体が流体試料とともに検出区域に流れ、そこで、標識抗体は、固定化された分析対象物との相互作用、又は流体試料中の分析対象物と、それに対して特異的な標識された抗体と、分析対象物の別のエピトープに対して特異的である、捕捉区域に固定化された抗体との間の相互作用によって捕捉されてサンドイッチを形成する。標識抗体が検出区域中で捕捉される方法にかかわらず、検出可能な応答があり（第一の場合には信号の不在）、それを適切にプログラムされた反射分光計によって読むことができる。

【0017】尿中には、多くの臨床的に有意な標的的分析対象物が存在し、本明細書で考えられるタイプの免疫クロマトグラフィー試験片によって測定することができる。そのような分析対象物には、デオキシピリジノリン、ヒト血清アルブミンならびに乱用薬、たとえばアンフェタミン、バルビツレート及びコカインがある。本発明の検査具の発色した試験片からの信号を検出するための手段は、標識された結合相手に付着した検出可能な標識に依存するが、標識の検出可能な物理的性質が所定の波長における光の反射率である場合、反射分光計の使用が一般的である。装置を使用する好ましい方法では、たとえば検出器の読取りヘッドの下で横方向に動かすことができる試験片のための試料テーブルの使用によって、試験片を含むカセット又は計器の検出要素を互いに対して動かすための手段を備えた反射率計が用意される。先に論じたように、入念な温度制御の維持が検定精度を高める。

【0018】所定位置に成形された検定試験片の区域に類似した区域を有するアルミニウムバーをプラスチックの射出成形ベースに設けることにより、熱伝導材料がア

ルミニウムである本発明に適合する検定具を調製した。金属バーは、試験片の、免疫反応が起こり、ひいては入念な温度制御を要する試験片の区域よりも幅広いことが好ましい。試薬試験片をアルミニウムバーの上に配置し、カセットの上部を圧入して（ピン対ソケット）長さ3.12インチ、幅0.75インチ、高さ0.16インチの本発明のアセンブリを得た。

【0019】温度及び湿度の種々の周囲条件に関してアルミニウム板温度と試薬試験片温度との温度差を測定し、情報をマクロプロセッサに記憶した。この情報を、現在の温度及び湿度に関する入力情報とともに使用して、ペルチェ又は抵抗加熱素子を使用する加熱装置を流れる電流を調整して、事前に決定した一定の温度が試験片中に維持されるようにした。系を試験して、試薬試験片が30℃に達するのに要する時間を測定した。この実験で、金属インサートなしのプラスチックカセットを比較対照として使用した。熱電対を試験片の上に取り付け、アルミニウムバーを持たないカセットを、約30℃に維持した環境制御チャンバの中に配置した。試験片が約25℃のその初期温度から30℃に達するのに約7分を要し、その結果、7分間で5℃の温度上昇であった。下部に金属インサートを有する類似したカセットは、試薬試験片の温度が18℃の初期温度から30℃に達するのに約1分しか要しなかった。

【0020】この実験の結果は、良好な熱伝導率を有する材料がカセット中に配置されるならば、簡単な設計を使用して速やかな熱伝導を提供できることを実証した。熱伝導インサートの費用増分はわずかであるため、カセットを使い捨てにすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】ケーシングの上部及び下部ならびにケーシング中に適合する熱伝導材料の試験片を示す図である。

【符号の説明】

- 34 ケーシング下部
- 36 ケーシング上部
- 38 熱伝導材料
- 40 ウェル
- 42 試料適用口
- 44 のぞき穴

【図1】

